动 物 学 研 究 2007，Dec. 28(6): 664－669 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research

用 PCR-SSP 方法检测中国恒河猴 *Mamu-DRB*W101* 和 *Mamu-DRB*W201* 基因

邱趁丽，杨贵波*
(中国疾病预防控制中心 性病艾滋病预防控制中心，传染病预防控制国家重点实验室 北京 100050)

摘要：利用序列特异引物聚合酶链反应（polymerase chain reactionsequence-specific primers，PCR-SSP）方法扩增中国恒河猴的主要组织相容性复合体 Ⅱ 类基因 *Mamu-DRB*W101*、*- DRB*W201*，初步了解中国恒河猴中 *Mamu-DRB*W101*、*- DRB*W201* 基因的阳性率。采集中国恒河猴静脉血，用 DNA 提取试剂盒提取全血 DNA，分别用 *Mamu-DRB*W101*、*- DRB*W201* 特异引物 PCR 扩增 *Mamu-DRB*W101*、*- DRB*W201* 基因的第二外显子区域，并对扩增出的阳性条带进行测序，与已知序列对比验证序列是否正确。共检测了来自 136 只中国恒河猴的样本，PCR 检测出 *Mamu-DRB*W101* 阳性个体 10 只，*Mamu-DRB*W201* 阳性个体也是 10 只，其阳性个体所占比率均为 7.35%。测序结果表明，PCR 扩增产物的核苷酸序列与基因库中的序列完全一致。本研究表明中国恒河猴中存在 *Mamu-DRB*W101*、*- DRB*W201* 基因阳性个体，为中国恒河猴在 AIDS 研究中的应用及进一步分析中国恒河猴 MHC II 类基因提供了基础。

关键词：PCR-SSP；恒河猴；MHC II；*Mamu-DRB*W101*； *Mamu-DRB*W201*
中图分类号：Q786；Q959.848 **文献标识码**：A **文章编号**：0254-5853（2007）06-0664-06

Detection of *Mamu-DRB*W101* and *Mamu-DRB*W201* in Chinese Rhesus Monkeys by PCR-SSP

QIU Chen-li，YANG Gui-bo*
(*National Center for AIDS/STD Control and Prevention, State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, China-CDC, Beijing* 100050, *China*)

Abstract: The aim of this study was to obtain preliminary data about the frequency of 2 MHC class II genes, *Mamu-DRB*W101* and *Mamu-DRB*W201* among Chinese rhesus macaques. Blood was obtained, and DNA was extracted using QIAamp DNA Blood Mini Kit according to the manufacturer's instruction. PCR was performed using sequence specific primers to amplify the 2nd exon of *Mamu-DRB*W101* and *Mamu-DRB*W201*. The nucleotide sequences of the amplicons were confirmed by sequencing. In the 136 samples tested in this study, 10 samples were found positive by PCR for *Mamu-DRB*W101* and 10 samples positive for *Mamu-DRB*W201*. The frequency of positive individuals among the Chinese macaques tested was 7.35% for both *Mamu-DRB*W101* and *Mamu-DRB*W201*. The nucleotide sequences of the amplicons were identical to the published sequences. This study demonstrated the existence of both *Mamu-DRB*W101* and *Mamu-DRB*W201* among Chinese rhesus macaques and provided the basis for large scale typing of these two alleles and studies using Chinese rhesus macaques in SAIDS.

Key words: PCR-SSP; Chinese rhesus macaques; MHC II; *Mamu-DRB*W101*; *Mamu-DRB*W201*

由于与人类之间存在较近的亲缘关系，恒河猴（*Macaca mulatta*）常常被作为生物学和医学研究的对象，以帮助人类理解自己的行为、生理和病理过程（Yang & Lackner, 2004; Yang et al, 2006）。在艾滋病的研究中，SHIV、SIV感染恒河猴是首选的动物模型，广泛用于艾滋病的致病机理、抗艾滋病疫苗和药物的实验研究中（Johnson, 1996; Stott & Almond, 1995）。在此前的艾滋病猴体实验研究中，大部分是来自印度的恒河猴，随着印度恒河猴资源的缺乏和1978年以来印度对恒河猴出口的限制，源自中国的恒河猴逐渐成为艾滋病研究者的主要实验动物（Kyes et al, 2006）。虽然目前对印度恒河猴

收稿日期：2007-08-01；接受日期：2007-10-29
基金项目：国家自然科学基金（30571750）；国家 973 项目（2005CB522903）；盖茨异体免疫粘膜疫苗项目（38608）
*通迅作者(Corresponding author), E-mail：guibyang@public.bta.net.cn

免疫学背景的研究相当丰富，但对中国恒河猴的了解仍然相对缺乏（Yang et al, 2007）。印度恒河猴与中国恒河猴之间不仅仅是简单的地理分布区的不同，它们在形态、行为和生理特征上都有着许多明显的区别（Golub et al, 2006; Cleveland et al，2004）。因此研究中国恒河猴的免疫学背景对于更好地利用中国恒河猴替代印度恒河猴，开展人类传染病的研究是完全必要的。

主要组织相容性复合体（MHC）与机体免疫功能和机体对免疫相关疾病的抵抗能力密切相关（Quinnell et al, 2003; Gorodezky et al, 2004; Bontrop & Watkins, 2005; Benichou et al, 2007）。已有比较研究表明中国恒河猴与印度恒河猴对相同猴艾滋病病毒感染后的反应并不相同(Zhang et al, 2002; Yant et al，2006)。最近又在AIDS疫苗研究中发现中国恒河猴与印度恒河猴对同一疫苗的免疫应答也存在明显差异（Stahl-Hennig et al, 2007）。尽管导致这种不同的原因可能是多方面的，但遗传背景的差异可能是导致其对病毒反应不同的重要原因，尤其是MHC的差异。虽然已有不少关于恒河猴MHC的研究且相关研究正在不断地增加，但大多数研究主要使用印度恒河猴，而目前对中国恒河猴MHC基因的研究还很少，对其等位基因的多样性和分布频率还不太清楚，因此给分析中国恒河猴MHC与艾滋病疾病进展的关系带来了不利的影响。

恒河猴MHC的检测方法有多种，如血清学方法、一维等电聚焦（Bontrop et al，1996）、限制性片段长度多态性分析（Slierendregt et al, 1994）、变性梯度凝胶电泳（Otting, 2000）、克隆测序（Otting et al, 2007）等。但每种方法均有其局限性。血清学方法不准确，同一血清型的动物测序会发现有多个序列存在，变性梯度凝胶电泳的方法繁琐，克隆的方法花费时间且费用高。自1992年首次用于检测人的HLA-DR基因以来，PCR-SSP逐步扩大到多种基因的检测 (Lobashevsky et al，1999)。由于*Mamu-DRB*W201*可能影响猴艾滋病的进展，而对*Mamu- DRB*W101*的研究十分贫乏，因此本文采用PCR-SSP方法对中国恒河猴中*Mamu- DRB*W101*和*Mamu-DRB*W201*基因进行了检测，并对中国恒河猴中*Mamu-DRB*W101*和*Mamu-DRB*W201*的基因阳性率进行了初步的估计，旨在更好地利用中国恒河猴开展相关的生物医学研究和引起研究者对系统分析中国恒河猴MHC的兴趣。

1　材料与方法

1.1　样本处理

来自不同个体的中国恒河猴外周血样本共 136 份，其中 94 份来自北京一个中国恒河猴养殖中心（其恒河猴来自四川省），42 份来自云南，所有血样均用 EDTA 抗凝。使用 QIAGEN 公司的全血 DNA 提取试剂盒（QIAamp DNA Blood Mini Kit，QIAGEN，Germany）按照产品说明书上的操作步骤提取全血DNA。提取的DNA浓度为40～80ng/μL, A_{260}/A_{280} 在 1.7～1.9 之间。另外对美国 Advanced BioScience Laboratories 实验室 Sharon Orndorff 教授提供的 32 份 DNA 样品进行了分析。

1.2　SSP-PCR

使用*Mamu-DRB*W101*特异的引物（正向引物：5′-AATGGGACGGAGCTGATGCTG-3′，反向引物：5′-GAGGTCCTTCTGGCTGTTCCAGTT-3′）扩增第二外显子的区域的147bp，*Mamu-DRB*W201*特异的引物（正向引物：5′-CTGGGGCATGC TA-AGTCAGAGTGC-3′，反向引物：5′-CCGCTC-CAGGATGTCCTCCCGAG-3′）扩增第二外显子的区域的 189bp 的片段，用 *Mamu-DRB* 保守区域引物（正向引物：5′-GCCTCGAGTGTCCCCCCAGC-ACGTTTC-3′，反向引物 5′-GCAAGCTT TCAC-CTCGCCGCTG-3′）扩增 DRB 区域 260 bp 的片段作为内参（Lobashevsky et al, 1999）。引物由 Invitrogen 以 PAG 方式合成，溶解为 20μmol/mL，-20℃保存。使用 2×Taq Plus MasterMix（天根生化科技有限公司，中国）进行 PCR 扩增。反应体系为 2×Taq Plus MasterMix 25μL，正向引物 1μL，反向引物 1μL，模板 100～200ng，补水到总体积 50μL。使用 GeneAmp PCR System 9700（Applied Biosystem，USA）进行扩增。循环条件为 94℃ 3min →10×(94℃ 30s，65℃ 30s，72℃ 45s)→25×(94℃ 30s，60℃ 30s，72℃ 45s) →72℃ 7min。PCR 扩增产物用 2%琼脂糖凝胶 EB 染色电泳后在紫外线照射下拍照。得到预期片段长度的样品暂定阳性。

1.3　测序和序列分析

将阳性样品的条带切下，使用 Gel Extraction Kit（Qiagen, Germany）进行 DNA 片段的回收。纯化的 DNA 使用 ABI3730 测序仪进行双向测序。测序后使用 Vector NTI advance 9.0 和 BioEdit 进行序列拼接和对比。

1.4 统计分析

使用 SSP11.0 统计软件对数据进行分析，使用 χ^2 检验比较等位基因阳性率，*P* 值小于 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 *Mamu-DRB*W101* 和 *Mamu-DRB*W201* 的 PCR 结果

*Mamu-DRB*W101* 和 *Mamu-DRB*W201* 的 PCR 扩增预期片段大小分别为147 和189 bp，同时扩增260 bp的DRB片段作为内参，证明反应体系没有问题。在检测的 136 份中国恒河猴样品中，*Mamu-DRB*W101*阳性样本出现了10份，阳性率为7.35%，*Mamu-DRB*W201*阳性样本出现了10份，阳性率也为7.35%，内参全部出现，DNA电泳图的部分结果如图1所示。同时，作为对照检测的32份来自美国的样品中*Mamu-DRB*W101*阳性样本4份，阳性率12.5%；*Mamu-DRB*W201*阳性样本7份，阳性率21.88%。检测样本情况如表1所示。

2.2 *Mamu-DRB*W101*和*Mamu-DRB*W201*的序列分析结果

将 PCR 扩增阳性的样品进行回收测序，序列分析结果显示阳性样本的序列与 GenBank *Mamu-DRB*W101*（AJ601361）、*Mamu-DRB*W 20101*（L27742）的序列完全一致。*Mamu-DRB*W101* 以 6058 为例，*Mamu-DRB*W201* 以 6003 为例，其序列对比如图 2 所示。测序完全一致说明 PCR-SSP 的方法检测 *Mamu-DRB*W101* 和 *Mamu-DRB*W 20101* 是可行的。

2.3 不同地区间基因阳性率的比较

本文将来自不同地区的恒河猴的 *Mamu-DRB*W101* 和 *Mamu-DRB*W201* 基因的阳性率进行了初步比较，发现不同地区之间等位基因的阳性率存在差异。对 *Mamu-DRB*W101* 而言，中国北京和云南两个地方样品的阳性率无统计学差异，中国恒河猴和美国的恒河猴样品的阳性率也无统计学差异（数据未显示）。对 *Mamu-DRB*W201* 而言，中国北京和云南两个地方样品的阳性率没有统计学差异，而中国恒河猴和美国样品的阳性率存在显著的统计学差异（χ^2=4.516，*P*=0.034）。中国恒河猴和来自美国样品的恒河猴 *Mamu-DRB*W201*

表 1 中国恒河猴*Mamu-DRB*W101*和*Mamu-DRB*W201*的检测统计

Tab. 1 The statistics of detected *Mamu-DRB*W101* and *Mamu-DRB*W201*

样品采集地 Collection location	*Mamu-DRB*W101*			*Mamu-DRB*W201*		
	阴性 Negative	阳性 Positive	阳性率 Positive rate (%)	阴性 Negative	阳性 Positive	阳性率 Positive rate (%)
北京 Beijing	88	6	6.38	87	7	7.45
云南 Yunnan	38	4	9.52	39	3	7.14
合计 Total	126	10	7.35	126	10	7.35

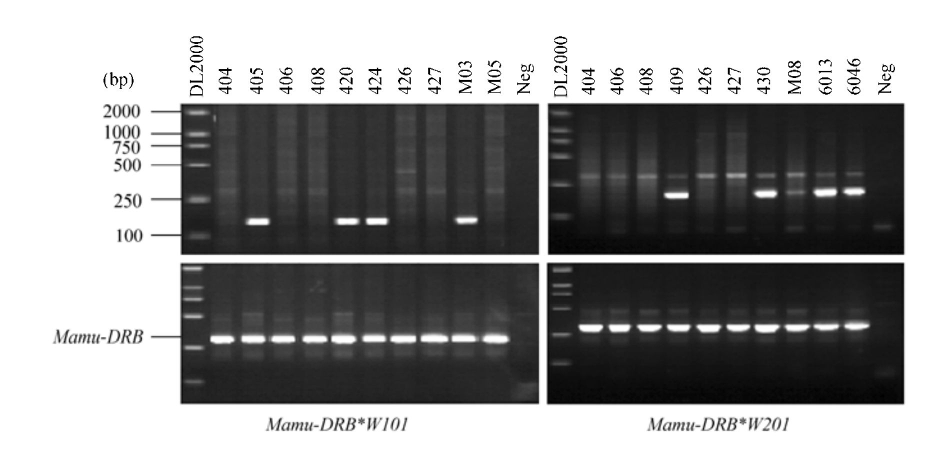


图 1 *Mamu-DRB*W01* （左）与*Mamu-DRB*W201*（右）和*DRB*内参的电泳图谱

Fig. 1 The agarose gel electrophoresis results of *Mamu-DRB*W101, -DRB*W201* and *DRB*



图 2　6058 与 *Mamu-DRB*W101*(A)及 6003 与 *Mamu-DRB*W201*(B)的对比结果

Fig. 2　The fragment comparison of 6058 and *Mamu-DRB*W101*（A）the comparison of 6003 and *Mamu-DRB*W201* (B)

“•”代表相同碱基，“–”代表缺失碱基。

Dots indicate identity with the *Mamu* sequence. Lack of sequence information is indicated by dashes.

的阳性率分别为 7.35%与 21.88%，来自美国的样品的 *Mamu-DRB*W201* 的阳性率明显高于中国恒河猴的阳性率。

3 讨　论

主要组织相容性复合体与机体免疫功能密切相关。在抗原呈递过程中，MHC I类分子参与胞内抗原向CD8$^+$T细胞、MHC II 类分子参与胞外抗原向CD4$^+$T细胞的呈递。恒河猴MHC II类*Mamu-DRB*区域的基因有2～7个，已发现了5组人的*DR*单元型，这些单元型中包含数目不等的功能相似的*DRB*等位基因（*DRB1*、*DRB3*、*DRB4*、*DRB5*）和没有功能的*DRB*等位基因（*DRB2*、*DRB6*、*DRB7*、*DRB8*、*DRB9*），除了*DRB2*、*DRB7*、*DRB8*以外，其他相当于人的 *DRB* 基因在恒河猴中都已经发现（Khazand et al，1999）。另外，已经报道了多个命名以“W”的等位基因，这些基因在人体内没有找到类似的基因。其命名依据工作站的序号，如 *-DRB*W1* — *DRB*W7*, *-DRB*W20*, *-DRB*W21*, *-DRB*W25*—*DRB*W28*, 和-*DRB*W31*等。定义为 *W* 的基因也表示我们还不知道这些基因的连接是否代表不同的位点。

大量研究表明许多疾病的进展过程与宿主的MHC基因型密切相关。本文利用SSP-PCR对136只中国恒河猴的外周血样品进行了检测，所有PCR阳性的样品测序对比与目标序列完全一致，说明PCR-SSP方法能够用于这2个基因的分析，为分析更多的样品从而获得更准确阳性率数据提供了基础。另外本次检测初步发现中国恒河猴中存在*Mamu-DRB*W101*和*Mamu-DRB*W201*等位基因，其阳性率均为7%左右，表明可以使用中国恒河猴进一步比较研究这2个基因与艾滋病疾病进程的关系。

人体对HIV感染的抵抗力和艾滋病疾病进程与MHC的关系已有较多报道（Carrington & Bontrop, 2002）。有关CD8+ CTL与HIV-1的肽和MHC I 类分子的作用在多个研究中都有报道（Zhang et al, 2002; Yant et al,2006）。MHC II类分子能够与病毒的肽结合并把它们递呈给CD4+ T 细胞，事实上多个有关MHC II类分子在HIV-1病毒感染中的作用的报道说明MHC II类分子在控制病毒感染中具有重要作用。目前，关于*Mamu-DRB*W101*的研究较少，其在微生物感染免疫中的作用还未见报道，有待进一步阐明。尽管*Mamu-DRB*W201*在HIV或SHIV感染中的作用还未有定论，但在多项研究中都发现*Mamu-DRB*W201*在HIV的抗原递呈过程中起作用。如研究表明：*Mamu-DRB*W201*能够与HIV-1gp120的保守区C5区结合(Lekutis & Letvin，1997），用MHC-抗原肽四聚体(Tetramer)流式细胞术检测SHIV感染的恒河猴的CD4$^+$T细胞，发现*Mamu-DRB*W201*与 HIV-1 Env的肽（p46）结合可以提呈给CD4+T细胞(Kuroda et al，2000), HIV Env482是*Mamu-DRB*W201*限制性的(Dzuris et al, 2001)。使用*Mamu- DQB1* 0601*、*DRB1*0309-DRB*W201* 6个纯合子动物和6个杂合的动物做实验，在

SIV感染实验动物后，II类基因是纯合的动物中有5个在感染后20周内死亡，而只有一个杂合子的动物死于20周以内（Sauermann et al, 2000）。由此可见，*Mamu- DRB*W201*基因很可能在SAIDS疾病进程中发挥着重要的作用。由于中国恒河猴中存在*Mamu-DRB*W201*，因此在艾滋病疫苗试验中分析疫苗免疫对病毒感染的保护效果时应充分考虑这一因素。

近年来的一些研究探讨了印度恒河猴与中国恒河猴之间的差异。线粒体DNA、微卫星DNA及MHC分析均发现，来源于印度和中国的恒河猴之间存在明显的差异（Ferguson et al，2007; Kanthaswamy & Smith, 2004; Kyes et al, 2006; Penedo et al, 2005）。在SIV感染后印度恒河猴与中国恒河猴对病毒感染的宿主反应和疾病进程都显著不同（Trichel et al，2002；Ling et al，2002）；中国恒河猴对SIVmac239感染的抵抗力比印度恒河猴更强，急性和慢性感染期的病毒载量都更低。不仅如此，最近在疫苗免疫原性研究中也发现印度恒河猴与中国恒河猴对相同疫苗的细胞和体液免疫应答都存在明显的差异。本文所研究的中国恒河猴中*Mamu-DRB*W101*和*Mamu-DRB*W201*的分布频率都与印度恒河猴的明显不同，进一步说明二者间存在较大的差异。这些结果表明：一方面，恒河猴MHC与猴艾滋病疾病进展快慢的关系尚需深入细致的探讨；另一方面，在比较分析利用中国恒河猴和印度恒河猴开展的疫苗和免疫学研究的结果时应当尽可能结合动物的免疫遗传背景。

参考文献：

Benichou G, Kant CD, Madsen J, Tocco G. 2007. Modulation of alloreactivity to MHC-derived peptides and transplantation tolerance [J]. *Front Biosci*, **12**: 4239-4247.

Bontrop RE, Watkins DI. 2005. MHC polymorphism: AIDS susceptibility in non-human primates[J]. *Trends Immunol* , **26** (4): 227-233.

Bontrop RE, Otting N, Niphuis H, Noort R, Teeuwsen V, Heeney JL. 1996. The role of major histocompatibility complex polymorphisms on SIV infection in rhesus macaques[J]. *Immunol Lett*, **51**(1-2): 35-38.

Carrington M, Bontrop RE. 2002. Effects of MHC class I on HIV/SIV disease in primates[J]. *Aids*, **16** （suppl 4）: S105-114.

Cleveland A, Westergaard GC, Trenkle MK, Higley JD. 2004. Physiological predictors of reproductive outcome and mother-infant behaviors in captive rhesus macaque females (*Macaca mulatta*) [J]. *Neuropsychopharmacology*, **29** (5): 901-910.

Dzuris JL, Sidney J, Horton H, Correa R, Carter D, Chesnut RW, Watkins DI, Sette A. 2001. Molecular determinants of peptide binding to two common rhesus macaque major histocompatibility complex class II molecules [J]. *J Virol*, **75**(22): 10958-10968.

Ferguson B, Street SL, Wright H, Pearson C, Jia Y, Thompson SL, Allibone P, Dubay CJ, Spindel E, Norgren RB, JR. 2007. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) distinguish Indian-origin and Chinese-origin rhesus macaques (*Macaca mulatta*)[J]. *BMC Genomics*, **8**: 43.

Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Capitanio JP, Lozoff B. 2006. Behavioral consequences of developmental iron deficiency in infant rhesus monkeys[J]. *Neurotoxicol Teratol* , **28** (1): 3-17.

Gorodezky C, Alaez C, Munguia A, Cruz R, Vazquez A, Camacho A, Flores O, Rodriguez M, Rodriguez O. 2004. Molecular mechanisms of MHC linked susceptibility in leprosy: Towards the development of synthetic vaccines [J]. *Tuberculosis* , **84** (1-2): 82-92.

Johnson RP. 1996. Macaque models for AIDS vaccine development [J]. *Curr Opin Immunol*, **8** (4): 554-60.

Kanthaswamy S, Smith DG. 2004. Effects of geographic origin on captive *Macaca mulatta* mitochondrial DNA variation [J]. *Comp Med*, **54**(2): 193-201.

Khazand M, Peiberg C, Nagy M, Sauermann U. 1999. Mhc-DQ-DRB haplotype analysis in the rhesus macaque: Evidence for a number of different haplotypes displaying a low allelic polymorphism [J]. *Tissue Antigens*, **54**: 615-624.

Kuroda MJ, Schmitz JE, Lekutis C, Nickerson CE, Lifton MA, Franchini G, Harouse JM, Cheng-Mayer C, Letvin NL. 2000. Human immunodeficiency virus Type 1 envelope epitope-specific CD4+T lymphocytes in simian/human immunodeficiency virus-infected and vaccinated rhesus monkeys detected using a peptide-major histocompatibility complex class II tetramer [J]. *J Virol*, **74**(18): 8751-8756.

Kyes RC, Jones-Engel L, Chalise MK, Engel G, Heidrich J, Grant R, Bajimaya SS, McDonough J, Smith DG, Ferguson B. 2006. Genetic characterization of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) in Nepal [J]. *American Journal of Primatology*, **68** (5): 445-455.

Lekutis C, Letvin NL. 1997. HIV-1 Envelope-specific CD4+T helper cells from simian/human immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys recognize epitopes restricted by MHC class II *DRBI *0406* and *DRB*W201* Molecules[J]. *The Journal of Immunology*, **159** (4): 2049-2057.

Ling B, Veazey RS, Luckay A, Penedo C, Xu K, Lifson JD, Marx PA. 2002. SIV(mac) pathogenesis in rhesus macaques of Chinese and Indian origin compared with primary HIV infections in humans [J]. *AIDS*, **17** (suppl 4**)**: S107-118.

Lobashevsky A, Smith JP, Kasten-Jolly J, Horton H, Knapp L, Bontrop RE, Watkins D, Thomas J. 1999. Identification of DRB alleles in rhesus monkeys using polymerase chain reaction- sequence-specific primers (PCR-SSP) amplification [J]. *Tissue Antigens*, **54** (3): 254-263.

Otting N, de Groot NG, Noort MC, Doxiadis GG, Bontrop RE. 2000. Allelic diversity of Mhc-DRB alleles in rhesus macaques [J]. *Tissue Antigens*, **56** (1): 58-68.

Otting N, de Vos-Rouweler AJ, Heijmans CM, de Groot NG, Doxiadis GG, Bontrop RE. 2007. MHC class I A region diversity and polymorphism in macaque species [J]. *Immunogenetics*, **59**(5): 367-735.

Quinnell RJ, Kennedy LJ, Barnes A, Courtenay O, Dye C, Garcez LM, Shaw MA, Carter SD, Thomson W, Ollier WE. 2003. Susceptibility to visceral leishmaniasis in the domestic dog is associated with MHC class II polymorphism [J]. *Immunogenetics*, **55** (1): 23-28.

Penedo MC, Bontrop RE, Heijmans CM, Otting N, Noort R, Rouweler AJ, de Groot N, de Groot NG, Ward T, Doxiadis GG. 2005. Microsatellite typing of the rhesus macaque MHC region [J]. *Immunogenetics*, **57** (3-4): 198-209.

Sauermann U, Stahl-Hennig C, Stolte N, Mühl T, Krawczak M, Spring M, Fuchs D, Kaup FJ, Hunsmann G, Sopper S. 2000. Homozygosity for a conserved Mhc class II DQ-DRB haplotype is associated with rapid disease progression in simian immunodeficiency virus-infected macaques: Results from a prospective study [J]. *J Infect Dis*, **182** (3): 716-724.

Slierendregt BA, Otting N, Besouw NV, Jonker M, Bontrop RE. 1994. Expansion and contraction of rhesus macaque DRB regions by duplication and deletion [J]. *J Immunol*, **152**: 2298-2307.

Stahl-Hennig C, Suh YS, Park KS, Sauermann U, Kim KS, Ahn S, Franz M, Schulte R, Stolte-Leeb N, Hunsmann G, Sung YC. 2007. Immunogenicity of a DNA prime and recombinant adenovirus boost regime significantly varies between rhesus macaques of Chinese and Indian origins [J]. *J Med Primatol*, **36** (4-5): 195-205.

Stott J, Almond N. 1995. Assessing animal models of AIDS [J]. *Nat Med*, **1** (4): 295-297.

Trichel AM, Rajakumar PA, Murphey-Corb M. 2002. Species-specific variation in SIV disease progression between Chinese and Indian subspecies of rhesus macaque [J]. *J Med Primatol*, **31** (4-5): 171-178.

Yang GB, Lackner AA. 2004. Proximity between 5-HT secreting enteroendocrine cells and lymphocytes in the gut mucosa of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) is suggestive of a role for enterochromaffin cell 5-HT in mucosal immunity [J]. *J Neuroimmunol*, **146** (1-2): 46-49.

Yang GB, Qiu CL, Zhao H, Liu Q, Shao Y. 2006. Expression of mRNA for multiple serotonin (5-HT) receptor types/subtypes by the peripheral blood mononuclear cells of rhesus macaques [J]. *J Neuroimmunol*, **178** (1-2): 24-29.

Yang GB, Zhao H, Qiu CL, Shao Y. 2007. Characterization of CD4+CD25+T lymphocytes in the peripheral blood of Chinese rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, **23**（8）: 734-736. [杨贵波, 赵 辉, 邱趁丽, 邵一鸣. 2007. 中国恒河猴（*Macaca mulatta*）外周血 CD4+CD25+T 淋巴细胞的研究. 细胞与分子免疫学杂志, **23**（8）: 734-736.]

Yant LJ, Friedrich TC, Johnson RC, May GE, Maness NJ, Enz AM, Lifson JD, O'Connor DH, Carrington M, Watkins DI. 2006. The High-frequency major histocompatibility complex class I allele *Mamu-B**17 is associated with control of simian immunodeficiency virus SIVmac239 replication [J]. *J Virol* , **80** (10): 5074-5077.

Zhang ZQ, Fu TM, Casimiro DR, Davies ME, Liang X, Schleif WA, Handt L, Tussey L, Chen M, Tang A, Wilson KA, Trigona WL, Freed DC, Tan CY, Horton M, Emini EA, Shiver JW. 2002. *Mamu-A**01 Allele-mediated attenuation of disease progression in simian-human immunodeficiency virus infection [J]. *J Virol*, **76** (24): 12845-12854.

本刊编委张云研究员简介


张 云研究员

张云，男，1984 毕业于华东理工大学生物化学专业。1992 年 9 月中国科学院和法国巴斯德研究所合培博士，并获理学博士学位。1993 年 12 月－1995 年 9 月在法国巴斯德研究所分子生物学专业从事博士后研究。1995 年 10 月－1997 年 10 月任中国科学院昆明动物研究所副研究员，所学术委员会委员，所学位评定委员会委员，毒素研究室副主任；1997 年 10 月任中国科学院昆明动物研究所研究员，正高职、副高职评定委员会委员，《动物学研究》学报编委。1997 年 12 月—1998 年 2 月美国新墨西哥大学医学院访问学者。1998 年 11 月—1999 年 1 月香港科技大学生物技术研究所访问学者。1999 年 1 月—2000 年 12 月中国科学院"知识创新"工程西南基地"动物活性蛋白多肽组学" 学科团组学术带头人，研究员，博士生导师。2001 年 1 月—至今，中国科学院"知识创新"工程西南基地"动物毒素结构与功能" 首席学科负责人，国际生物毒素学会亚太地区理事，中国毒理学会生物毒素专业委员会委员，中国生物化学与分子生物学学会天然毒素专业委员会委员。国际生物毒素学会会刊 *Toxicon*(SCI 影响因子 2.5)编委。

张云研究员实验室立足于中国生物毒素资源（特别是有毒两栖爬行类动物资源）的分子多样性和特殊性，主要研究工作集中于：1）系统深入地开展中国特色有毒动物模式物种毒素功能基因组和蛋白质组研究；2）发现一批有重要学术价值和应用前景的拥有自主知识产权的新效应分子，特别是新药前体分子；3）揭示重要的生物蛋白质多肽毒素与人体内相关蛋白质相互作用的规律，作用新靶点的发现与确立；4）生物多肽毒素的起源，与生物靶点的协同进化特征及在生物适应中的意义。主要创新性工作是：1)发现并克隆了蛇毒专一纤溶酶原激活剂(TSV-PA)；2)揭示了两栖类动物皮肤抗菌肽丰富的分子多样性，生物学意义及产生机制，并发现自然界中酸性抗菌肽的存在；3)证明白蛋白在两栖动物皮肤中的表达及其生理学意义。研究结果为探索生物适应机制及其分子基础，人类自身生理、病理分子机制等科学问题提供了优良基础知识和研究模型，也为临床治疗药物的开发提供先导结构。

他先后在国际 SCI 核心刊物 *J.Biol.Chem.*，*European Journal of Immunology*，*Thrombosis and Heamostasis*，*Protein Science*，*FEBS Letters*，*BBRC*，*Regulatory Peptides*，*Peptides*，和 *Toxicon* 以第一和通讯作者发表论文 50 篇；上述论文目前被 SCI 核心刊物引用 440 次，多次应邀在国际国内会议上进行大会报告和特邀报告。获法国专利一项、授权中国专利 10 项，获国家知识产权局中国专利金奖一项；获国家"863"高技术研究计划十五周年三等奖、云南省自然科学奖一等奖一项、自然科学奖二等奖一项、科技进步奖一等奖一项、中国科学院科技进步奖三等奖一项。曾经获得中国科学院院长奖学金优秀奖、特别奖，云南省中青年学术和技术带头人，中国科学院"优秀青年"，国务院政府特殊津贴有突出贡献专家，云南省"优秀共产党员"，中组部和中国科学院"西部之光"优秀学者等多项荣誉。与国际同行学者有着广泛的联系和学术交流，主持组织 1996 年 6 月在昆明召开的第四届亚洲－太平洋地区国际动物、植物和微生物毒素会议。目前已培养毕业博士研究生 12 人，硕士研究生 6 人，培养毕业的博士中：两名已成为研究员、博士生导师（其中 1 人已获中国科学院"百人计划"择优支持），1 名成长为中国科学院"西部之光"和云南省学术带头人，另有 4 名博士毕业生目前已赴欧美深造。